UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 98

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW PAR LA TÉTRA-MÉTHYL-THIO-URÉE

Travail du Service de Clinique médicale : Professeur M. CREYX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 28 juin 1948

PAR

Jean-Olivier-Édouard HUET

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à BINIC (Côtes-du-Nord), le 9 Janvier 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur	*Président.*
DE GRAILLY, professeur	*Juges.*
BROUSTET, agrégé	
MAYER, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1948

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536526_0072

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1947-1948. — N° 98

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW PAR LA TÉTRA-MÉTHYL-THIO-URÉE

Travail du Service de Clinique médicale : Professeur M. CREYX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 28 juin 1948

PAR

Jean-Olivier-Édouard HUET

Ancien Externe des Hôpitaux

Né à BINIC (Côtes-du-Nord), le 9 Janvier 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. CREYX, professeur ..... *Président.*
DE GRAILLY, professeur ..... *Juges.*
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
MAYER, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

—

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.
Hygiène	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie.	DERVILLÉE.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE.

	MM.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. PERRENS (Maladies mentales) — DUFOUR (Anatomie); GIRARD (Histoire naturelle pharmaceutique); — MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N...
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET.
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRESSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER
id.	CHAVANNAZ.

	MM.
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Physique médicale	N...
Chimie gén. pharm. et toxicol.	N...
Histoire natur. méd. et parasitol.	N...
Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.
Accouchements	N...
Puériculture	PERY.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N.

	MM.
Botanique	GIRARD.
Cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	N.
Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE ET A MA MERE

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX :

Monsieur le Docteur BLANCHOT
Monsieur le Docteur AUGISTROU
Monsieur le Professeur DUFOUR
Monsieur le Professeur LOUBAT
Monsieur le Docteur DUBOURG
Monsieur le Professeur CREYX

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur W. OTTEN

Professeur de Pathologie interne à l'Université de Munich,
Directeur de la clinique médicale de l'Hôpital Altstadt-Magdebourg.

De ces deux années passées avec vous et avec vos élèves, dans le travail et l'infortune, je garde le souvenir d'une activité scientifique intense, associée à la médecine la plus humaine.

A Monsieur le Docteur J. VINCENDEAU

Ancien Interne des Hôpitaux,
Chef de clinique médicale à la Faculté.

Qui m'a inspiré cette thèse; son expérience et ses connaissances en endocrinologie m'ont permis de la mener à bien.

A Monsieur L. TEXIER

Interne des Hôpitaux.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. CREYX

Professeur de clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Au cours d'un long stage passé dans votre service et dans votre laboratoire, j'ai pu apprécier toutes les qualités de votre enseignement. Votre dynamisme, votre simplicité accueillante, votre esprit critique, m'ont particulièrement attaché à vous.

Vous me faites aujourd'hui le grand honneur de présider ce modeste travail.

Soyez-en respectueusement remercié.

LE TRAITEMENT

DE LA

MALADIE DE BASEDOW

PAR LA TÉTRA-MÉTHYL-THIO-URÉE

CHAPITRE PREMIER

LA TÉTRA-MÉTHYL-THIO-URÉE

L'utilisation des dérivés de la thio-urée en thérapeutique anti-thyroïdienne a été précédée d'une longue période de recherches expérimentales qui ont mis en évidence le pouvoir goitrigène élevé que possèdent ces substances. C'est, en effet, en 1928 que les auteurs américains Chesney et Webster, nourrissant des lapins avec des choux, notèrent chez ces animaux l'apparition d'un goitre et le développement d'un état myxœdémateux régressant facilement par le retour à une alimentation variée. De même, chez le rat, l'absorption exclusive de graines de colza ou de fèves de soja entraîne une augmentation de volume du corps thyroïde allant jusqu'à un véritable goitre. Kennedy émit alors l'hypothèse que l'agent goitrigène contenu dans ces végétaux devait être un dérivé de la thio-urée. Lorsque Mc. Kenzie et Mc. Collum,

Nota. — La tétra-méthyl-thio-urée utilisée dans notre expérimentation nous a été obligeamment fournie par les Etablissements Gaba (Saint-Pourçain-sur-Sioule). Elle doit être mise à la disposition du Corps médical sous la dénomination de *Basthioryl*.

en 1942, étudièrent l'hyperplasie thyroïdienne produite chez le rat par la sulfaguanidine, ils en rapportèrent la cause au radical thio-urée.

L'isolement et l'étude systématique des diverses substances anti-thyroïdiennes furent entreprises par Kennedy en 1943, et poursuivies par Richter et Clisbey sur plusieurs centaines de composés chimiques. Astwood et l'école de Boston, sur le plan clinique, aboutirent en 1945 à des résultats très intéressants.

May, Cottet et Netter, employant la thio-urée dans huit cas de maladie de Basedow, obtinrent une amélioration très nette des signes de l'hyperthyroïdie. La thio-urée s'avéra cependant difficile à tolérer par les malades en raison du goût ammoniacal qu'elle communique à la salive. C'est alors que R. H. Williams publia, en 1944, les conclusions de ses études expérimentales et cliniques sur la tétra-méthyl-thio-urée.

Du point de vue clinique, les premières observations ont été rapportées par Williams en 1945, puis par Bernhart en 1947. Dernièrement, de Gennes rapportait, en 1948, ses quatorze premiers cas d'hyperthyréose traités par la tétra-méthyl-thio-urée.

Propriétés physico-chimiques. — La tétra-méthyl-thio-urée se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline, d'odeur caractéristique et de saveur légèrement amère. Elle est très soluble dans l'eau, environ quatre fois plus que le thio-uracile. Sa solution aqueuse se conserve de façon stable pendant plusieurs mois.

Sa synthèse fut réalisée pour la première fois par Billèter, en 1857, en faisant agir le thiophosgène sur la diméthylamine dans le toluène à 100°. Sa constitution chimique répond à la formule :

$$S = C\begin{matrix}\diagup N\,(CH_3)^2 \\ \diagdown N\,(CH_3)^2\end{matrix}$$

qui correspond à celle de l'urée, dans laquelle l'oxygène a été remplacé par le soufre, des radicaux méthyle venant se

substituer aux atomes d'hydrogène. Il convient de remarquer qu'il s'agit d'une formule en chaîne ouverte : d'après les auteurs américains, l'absence de cycle apporterait un élément de moindre toxicité.

Une importante spécificité d'action est attachée à cette formule. La thio-urée elle-même est huit fois moins active que son dérivé quatre fois méthylé. La substitution de un, deux et trois atomes d'hydrogène par le radical méthyle ne fournit que des corps doués d'une insignifiante activité goitrigène.

Propriétés physiologiques. — Expérimentalement, la thio-urée et ses dérivés possèdent la même action, mais à des degrés divers : il y a production rapide, après un stade congestif plus ou moins accentué, d'une hyperplasie et d'une hypertrophie de la glande thyroïde. Ce phénomène, en apparence primitif, est, en réalité, consécutif à une diminution de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne et à une baisse de son taux dans l'organisme. L'hypophyse s'efforce de compenser ce déficit en intensifiant sa production d'hormone thyréostimulante, et il en résulte une augmentation de volume secondaire du corps thyroïde. En effet, comme l'a montré Griesbach, l'hypophysectomie empêche le développement du goitre chez l'animal traité par la thio-urée.

Les animaux à qui on fait ingérer des doses importantes de thio-urée ne tardent pas à présenter tous les signes de l'hypothyroïdie : chez le cobaye, par exemple, l'apathie, la frilosité, la chute des poils, l'abaissement des combustions; s'il s'agit de sujets impubères, ils ne se développent pas. Chez les têtards, il y a absence complète de métamorphose, autre signe caractéristique de l'inactivité thyroïdienne. Les extraits thyroïdiens ou la thyroxine possèdent la propriété de supprimer tous les phénomènes provoqués par la thio-urée.

Histologiquement, on obtient : avec des doses faibles de produit, une augmentation de la taille des vésicules; avec des

doses moyennes et fortes, une densité élevée de petites vésicules et d'amas pleins, c'est-à-dire une image de prolifération thyroïdienne avec épuisement de la colloïde.

R. H. Williams a plus particulièrement expérimenté l'action de la tétra-méthyl-thio-urée sur le rat et chez l'homme. Quand on donne cette substance à des rats Wister dans leur eau de boisson, à des concentrations variant entre 0,001 et 0,1 %, on observe en moins de quatorze jours un effet goitrigène bien défini. La concentration optima du produit est de 0,04 %. Les poids des glandes thyroïdes des rats recevant de la tétra-méthyl-thio-urée furent identiques à ceux d'un groupe comparable d'animaux traités par les mêmes concentrations de thio-uracile. Par contre, dans le sang et le tissu thyroïdien, on réalise des concentrations plus élevées avec le premier produit qu'avec le second.

Chez les hyperthyroïdiens et chez les individus normaux, la tétra-méthyl-thio-urée est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Les patients qui avaient reçu cette substance à dose quotidienne de 0 g. 60 ont présenté un taux de produit dans le sang plus fort que celui d'individus recevant du thio-uracile de la même façon.

L'élimination urinaire de la tétra-méthyl-thio-urée est insignifiante, et son excrétion par les selles inexistante. Etant donnée sa nature chimique très simple, il est vraisemblable qu'elle est facilement détruite par l'organisme, probablement au niveau du foie.

Mécanisme de l'activité antithyroïdienne de la thio-urée. — La connaissance du mode d'action des dérivés de la thio-urée est susceptible d'apporter des éclaircissements importants à la physio-pathologie thyroïdienne. Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que leurs propriétés ne proviennent pas d'un pouvoir neutralisant quelconque sur une sécrétion hormonale exagérée, ou même normale. Les phénomènes importants se passent au niveau de la glande thyroïde et aboutissent à une hypothyroxinémie qui tient sous

sa dépendance directe tous les résultats cliniques observés.

Cette hypothyroxinémie est mesurable : on sait, en effet, que les courbes de l'iodémie organique et de la thyroxinémie se montrent toujours parallèles. L'iodémie, qui s'élève à 15 ou 20 γ chez le sujet atteint de maladie de Basedow, tombe, après traitement par la thio-urée, à 10 γ et même moins. Cette baisse de l'iodémie ne fait que traduire une diminution de la sécrétion de la thyroxine par la glande thyroïde. Qu'il se produise une inhibition de la synthèse de la thyroxine, c'est ce que mettent bien en évidence les expériences pratiquées avec l'iode radio-actif :

Franklin, Chaikoff et Leiner ajoutent de l'iode radio-actif à du tissu thyroïdien normal : ils retrouvent une grande partie de cet iode combiné sous forme de di-iodo-tyrosine et de thyroxine. En refaisant l'expérience avec du tissu thyroïdien thio-uracilé, ils virent que tout d'abord l'iode radio-actif reste à l'état libre et que, ensuite, la quantité de di-iodo-tyrosine et de thyroxine formées se montre très réduite.

De même, F. Joliot-Curie, Rovet, Courrier et Coll, donnant de l'iode radio-actif à des rats amino-thiazolés, constatèrent qu'il pénètre très bien dans la glande thyroïde, mais qu'une infime fraction de cet iode entre dans la constitution de la di-iodo-tyrosine et de la thyroxine.

Il semble donc bien établi que la thio-urée et ses dérivés doivent leur activité antithyroïdienne à leur propriété d'empêcher la synthèse de la thyroxine. Mais à quel stade de la formation de l'hormone cette action inhibitrice s'exerce-t-elle ?

Au niveau de la glande thyroïde, la thyroxine prend naissance à partir d'un acide aminé, la tyrosine. Celle-ci, sous l'influence d'enzymes du groupe des cytochrome-oxydases, fixe l'iode sérique pour former la di-iodo-tyrosine, qui représente la substance de stockage servant à l'élaboration de l'hormone.

C'est tout d'abord vers les propriétés antidiastasiques des sulfodérivés que s'orientèrent les recherches. Warren, ayant

constaté que le thio-uracile diminuait *in vitro* l'intensité respiratoire des leucocytes et des cellules de la moelle osseuse, Cantarow étudia l'influence de ce corps sur les cytochrome-oxydases de la glande thyroïde du rat. Il enregistra une diminution de 50 % de l'activité oxydasique d'un tissu thyroïdien auquel on ajoutait *in vitro* une faible quantité de thio-uracile. Il retrouva les mêmes résultats en mesurant le pouvoir oxydasique de la thyroïde de rats ayant absorbé ce même corps et présentant l'effet goitrigène caractéristique de l'action des substances antithyroïdiennes. Ces faits permettaient de conclure que l'inhibition du potentiel oxydasique de la thyroïde constituait la base de l'effet antithyroïdien des dérivés de la thio-urée.

A côté de ce mécanisme d'ordre enzymatique, d'autres auteurs, à la suite de recherches de chimiothérapie, ont proposé une explication purement chimique. Si les thio-dérivés se montrent doués de propriétés thyréostatiques, cela tient à leur grande avidité pour l'iode, qui les rend capables de réaliser une véritable déviation du métabolisme iodé normal au niveau de la glande thyroïde. W. H. Miller, R. O. Roblin et E. B. Astwood ont, en effet, montré que la thio-urée et ses dérivés se combinaient rapidement à l'iode en donnant un bi-thionate stable et cristallisable qu'ils ont pu isoler. Mettant ensuite des quantités équi-moléculaires de tyrosine et de thio-urée en présence d'iode en proportion convenable, ils ont obtenu la formation de ce même bi-thionate, qui précipite. Le liquide surnageant est une solution de tyrosine absolument dépourvue d'iode. La vitesse de la réaction est donc telle que, en présence de thio-urée, la tyrosine se trouve protégée contre toute fixation d'iode sur sa molécule. Si de telles combinaisons chimiques peuvent se produire au sein du parenchyme thyroïdien, ou même dans le sérum, la thio-urée et ses dérivés se montrent aptes à réduire l'iode organique avant que celui-ci ait pu entrer en liaison avec les protéines thyroïdiennes spécifiques, prévenant ainsi la formation de l'hormone.

D'autre part, le corps résultant de la combinaison de l'iode avec la thio-urée est susceptible de passer dans la circulation générale, d'où il est éliminé par le rein. L'affinité de la thio-urée pour l'iode permet donc la mobilisation de ce métalloïde et son élimination urinaire. On trouve une confirmation de ces faits dans des expériences déjà anciennes : en administrant de la thio-urée au rat, l'iode du tissu thyroïdien disparaît en cinq jours environ; si on suspend l'antithyroïdien, l'iode est à nouveau stocké. En même temps, il y a élimination exagérée d'iode : le rat qui absorbe de la thio-urée ne retient plus que 10 % de l'iode ingéré. Rawson, établissant le bilan iodé d'un de ses malades, trouva que celui-ci excrétait normalement 13 % d'iode et 100 % au cours du traitement.

On est donc ainsi conduit à admettre que les thiodérivés arrêtent la synthèse de la thyroxine en réduisant l'iode, empêchant ainsi sa fixation sur les précurseurs de cette hormone.

Ces deux théories n'étant pas inconciliables, on peut, grâce à elles, se faire maintenant une idée satisfaisante du mode d'action des sulfodérivés antithyroïdiens. Ceux-ci agiraient à deux échelons du métabolisme de l'iode : bloquant tout d'abord le système des diastases oxydantes, ils entraveraient dans une certaine mesure la libération de l'iode de ses constituants sériques; puis ils capteraient cet iode et favoriseraient ainsi l'élimination de ce métalloïde : la synthèse de la thyroxine se trouve de ce fait entièrement empêchée.

CHAPITRE II

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE BASEDOW PAR LA TÉTRA-MÉTHYL-THIO-URÉE

Avant de rapporter les observations concernant les cas d'hyperthyroïdie traités par la tétra-méthyl-thio-urée et recueillies dans le service de Clinique médicale, il convient de rappeler les conclusions des auteurs américains, suisses et français sur cette nouvelle thérapeutique.

Les résultats de R. H. Williams intéressent trente malades, à qui furent quotidiennement administrées des doses de produit variant entre 0 g. 60 et 0 g. 80, donc sensiblement supérieures à celles que nous utilisons. Les manifestations de l'hyperthyroïdie commencèrent à diminuer d'intensité quelques jours après le début du traitement, et, au bout de quatre à six semaines, elles avaient largement ou même entièrement disparu.

Les graphiques dressés par l'auteur permettent de se faire une idée exacte de la rapidité d'action de la tétra-méthyl-thio-urée. La chute du métabolisme basal est particulièrement accusée les quinze premiers jours du traitement, dépassant le plus souvent 2 % par jour. La courbe retraçant la moyenne des résultats obtenus chez les trente malades indique que le métabolisme basal tombe : de 2,1 % par jour dans la première décade, de 1,3 % dans la deuxième décade, de 0,9 % dans la troisième, et de 0,4 % dans la quatrième, et que le métabolisme basal est revenu à sa valeur normale aux environs du cinquantième jour.

L'action du produit est plus nette encore sur les signes humoraux de l'hyperthyroïdie, puisque l'iodémie et la cholestérolémie redeviennent normales avant la disparition totale des manifestations cliniques.

Chez aucun des malades traités ne se produisit de granulocytopénie ni d'agranulocytose. Il ne fut observé qu'un cas d'urticaire passager. Des réactions fébriles eurent lieu chez trois malades déjà intolérants à d'autres antithyroïdiens de synthèse. Les malades ne signalèrent aucune altération du goût ni de l'odorat et ne ressentirent aucun trouble gastro-intestinal.

G. Bernhart utilisa la tétra-méthyl-thio-urée pour préparer à l'intervention chirurgicale huit des dix malades qui font l'objet de sa publication. Comme il s'agissait pour la plupart de formes légères d'hyperthyroïdie, la durée du traitement fut relativement courte : une à deux semaines en moyenne, ce qui fut suffisant pour ramener le métabolisme basal au-dessous de + 10 %. Dans un cas où le métabolisme basal atteignait + 90 %, l'amélioration complète avec un métabolisme basal de + 5 % fut réalisée en six semaines de traitement, soit une baisse quotidienne de l'ordre de 2 %. Bernhart note que, sous l'influence de cette thérapeutique, et parallèlement à la chute du métabolisme basal, les symptômes subjectifs disparaissent, les malades reprennent du poids, la tachycardie se calme, le tremblement diminue; l'hypocholestérolémie se corrige toujours et peut même dépasser le chiffre normal. Il n'a jamais constaté l'apparition de nausées, de prurit, d'éruptions cutanées, d'arthralgies. A l'intervention, la glande thyroïde s'est montrée très vascularisée et assez friable.

La communication de L. de Gennes, H. Bricaire et N. Ch. David à la Société médicale des Hôpitaux de Paris concerne quatorze cas d'hyperthyréose traités par la tétraméthyl-thio-urée. L'effet du produit s'est fait sentir au bout d'une huitaine de jours. L'amélioration clinique affecte successivement les signes suivants : excitation psycho-motrice,

tachycardie, courbe pondérale, pour devenir complètement effective en quatre à six semaines. La réduction de l'élévation du métabolisme basal est rapide et régulière, pouvant aller jusqu'à une hypercorrection passagère. Dans la majorité des cas, le goitre et l'exophtalmie se trouvent peu influencés.

En fonction de la sévérité de la forme de l'hyperthyroïdie, il y eut trois succès sur quatre cas de formes graves et cinq sur cinq dans les formes moyennes et légères.

Quelques incidents sans gravité furent observés dans cinq cas : nausées, érythème morbilliforme fugace, une hypogranulocytose à 45 % sans leucopénie.

Les auteurs concluent que la tétra-méthyl-thio-urée s'est avérée un agent antithyroïdien très actif. Son activité leur a paru plus grande que celle de l'amino-thiazol, surtout en raison du fait que les formes graves de l'hyperthyroïdie en tirent un parti appréciable au même titre que les formes légères, ce que l'amino-thiazol s'est montré incapable de réaliser. Certains échecs qui comptaient au passif de l'amino-thiazol ont bénéficié très favorablement de l'emploi consécutif de la tétraméthyl-thio-urée.

Enfin, un avantage majeur de ce corps semble résider dans sa remarquable tolérance.

Afin de compléter et de préciser les conclusions des auteurs qui, avant nous, ont utilisé la tétra-méthyl-thio-urée dans le traitement de la maladie de Basedow, nous présentons les observations de sept malades, que nous avons suivis dans le service de Clinique médicale. Il s'agissait de six femmes et d'un homme. Parmi eux se trouvaient trois formes moyennes et quatre formes sévères d'hyperthyroïdie. Le traitement d'attaque a été conduit en usant de doses peu élevées : 0 g. 20 à 0 g. 25 par jour, en prises fractionnées. Dans la mesure du possible, aucune médication adjuvante n'a été employée. Par

N. B. — Nous remercions Monsieur le Docteur Servantie, chef du Service de biologie à l'Hôpital Saint-André, de nous avoir permis d'effectuer dans son laboratoire nos mesures de métabolisme basal.

la suite, nous avons régulièrement mesuré le taux du métabolisme de base et établi les courbes des variations du poids et du pouls. On surveilla les effets toxiques possibles du produit par la prise journalière de la température et l'établissement fréquent de la formule sanguine.

Voici le résumé de nos observations :

Observation I.

Mme M..., 33 ans.

Malade amaigrie, instable, irritable, insomnique, avec une fébricule vespérale à 37°8.

A l'examen, on note un tremblement léger, de la fixité du regard, une sudation anormale.

Le M. B. est à + 26 %.

Après quinze jours de traitement (0 g. 20 par jour), le M. B. est à + 16 %. On continue à la dose de 0 g. 10. Au bout de trois semaines, le M. B. est tombé à — 5 % : il n'y a plus de fébricule, l'instabilité et le tremblement ont disparu. Le poids a augmenté de 2 kilos.

Observation II.

Mme Q..., 29 ans.

Depuis trois mois, se plaint de palpitations, de nervosité, de vomissements, d'amaigrissement, d'un état lipothymique fréquent.

Elle présente un petit goitre, un peu de tremblement, des sudations abondantes, un éclat et une fixité du regard, sans exophtalmie; son pouls est instable.

Le M. B. est à + 27 %.

Mise au traitement à la dose de 0 g. 20 par jour, le M. B. tombe en trois semaines à + 10 %. La malade se sent très améliorée. Elle est revue trois mois plus tard en très bon état.

Observation III.

Mlle C..., 34 ans.

Le début de l'hyperthyroïdie date de deux ans environ, se traduisant par l'apparition d'un goitre et d'une exophtalmie, de tremblement des mains, de palpitations, d'un peu d'amaigrissement, de thermophobie et de boulimie.

La malade a un bon état général; son embonpoint est normal. On est frappé par son comportement, qui est fait d'une agitation incessante, presque choréique, d'instabilité motrice, de vivacité des gestes et de la parole. L'exophtalmie est nette : le regard est vif et brillant. Le goitre est du volume d'une grosse noix, élastique, peu vascularisé. Le tremblement est rapide, régulier, prédominant aux extrémités. Le reste de l'examen somatique ne révèle rien de particulier, si ce n'est avec tachycardie à 104 pulsations à la minute.

7 octobre 1947 : Le métabolisme de base est très augmenté : 62 % au-dessus de la normale. On institue un traitement par la tétra-méthyl-thio-urée : quatre comprimés à 50 mg. par jour.

17 octobre : Le M. B. est descendu à + 32 %.

L'agitation psycho-motrice de la malade a diminué d'intensité. Le tremblement persiste. L'appétit est toujours exagéré. La fréquence du pouls oscille entre 96 et 110 pulsations à la minute.

29 octobre : Le M. B. est retombé à la normale. La malade a engraissé de 1 kg. 200 en quinze jours. Le tremblement a diminué d'intensité. Mais elle prétend constater un accroissement de grosseur de son goitre, se traduisant par une certaine gêne aux mouvements de flexion et d'extension du cou. On donne alors un comprimé de un milligramme de thyroxine par jour et on abaisse la dose de tétra-méthyl-thio-urée à 15 cg.

7 novembre : M. B. à + 31 %. Malgré cette hausse, la malade a gagné encore 1 kg. 500. Elle se sent très améliorée : son habitus est calme, sa vivacité est tombée. L'exophtalmie et l'éclat du regard ne sont presque plus visibles. Le tremblement est inappa-

rent. On arrête l'administration de thyroxine et on porte la dose de tétra-méthyl-thio-urée à 25 cg. par jour.

21 novembre : M. B. à + 16 %.

L'amélioration clinique se maintient. Le poids a augmenté de 1 kg. 300. La fréquence du pouls est stabilisée autour de 104-108.

1er décembre : M. B. à — 5 %.

La fréquence du pouls est tombée à 90. La malade ne présente aucun signe de la série myxœdémateuse. Cependant, on cesse tout traitement antithyroïdien à cette date.

La malade est revue le 19 janvier 1948 : son M. B, est à + 18 %. Elle a repris son travail; elle a engraissé de 2 kilos; son pouls varie entre 86 et 90 pulsations par minute. Elle ne se plaint d'aucun trouble subjectif.

Ainsi, le tétra-méthyl-thio-urée a permis d'obtenir en sept semaines la réduction complète d'une hyperthyroïdie élevée. Le métabolisme basal s'est abaissé rapidement, de 2,8 % par jour au cours du premier mois. L'administration de thyroxine, faite afin de se rendre maître d'une réaction hypophysaire possible, résultant de l'hypothyroxinémie, a donné de bons résultats cliniques, mais a eu surtout pour effet de freiner et même de neutraliser l'action antithyroïdienne de la tétra-méthyl-thio-urée, ce qui s'est traduit par une récidive, uniquement métabolique d'ailleurs, vite jugulée par le retour à un traitement normal. Les autres signes basedowiens ont été rapidement influencés : l'excitation psychomotrice et le syndrome subjectif dès la première semaine; l'amaigrissement a régressé au bout de quinze jours; le tremblement a disparu en trois semaines, et l'exophtalmie était devenue beaucoup moins manifeste à la fin du premier mois de ce traitement d'attaque.

Observation IV.

Mme P..., 74 ans.

Il s'agit d'une malade hospitalisée pour des douleurs rhuma-

toïdes au niveau de la colonne lombaire et des membres inférieurs, ayant débuté il y a six mois.

L'examen clinique montre un état d'asthénie et de maigreur importantes chez une personne nerveuse, dont les mouvements sont vifs et qui se plaint d'insomnie. Elle présente un léger tremblement des doigts. Il n'existe pas d'exophtalmie, mais on note une diminution de la fréquence du clignotement palpébral. Dans la région thyroïdienne, on trouve une petite tuméfaction indolente et molle. Le pouls bat avec une fréquence de 120 pulsations à la minute. Les bruits du cœur sont rapides et réguliers. Les radiographies du squelette révèlent l'existence d'une décalcification très marquée de tous les os, principalement de la colonne vertébrale et des os longs. Les vertèbres sont transparentes, aplaties et déformées en diabolo : elles affectent l'aspect typique de vertèbres de poisson.

Les différents examens de laboratoire permettent de poser le diagnostic d'ostéose thyroïdienne. En effet, le métabolisme de base est de + 31 %.

1er octobre 1947 : On commence le traitement par le tétra-méthyl-thio-urée, à la dose de quatre comprimés, soit 0 g. 20 par jour. On lui associe le calcium et la vitamine D.

Du 12 au 24 octobre, il est interrompu en raison d'un épisode grippal (leucocytose à 13.000).

22 octobre : Le M. B. est à + 15 %.

La malade se sent très améliorée : on reprend le traitement à la dose de 0 g. 10 par jour, auquel on associe un milligramme de thyroxine *per os*.

31 octobre : M. B. à + 40 %.

On supprime la thyroxine et on passe à la dose de 0 g. 20 de tétra-méthyl-thio-urée.

21 novembre : M. B. à + 9 %.

On arrête l'administration de l'antithyroïdien.

La malade se trouve aussi cliniquement très améliorée : elle a repris du poids et des forces. Ses douleurs osseuses et articulaires ont entièrement disparu. Elle se lève et marche avec facilité. Le pouls voit sa fréquence stabilisée à 86-90 pulsations à

la minute. Le tremblement digital s'est complètement effacé. La leucocytose reste normale.

8 décembre : M. B. à + 10 %.

L'amélioration se maintient. Le syndrome radiologique persiste inchangé.

Bien que cette fois le traitement ait été conduit de façon discontinue, on est parvenu à un résultat très satisfaisant, puisque en deux mois le métabolisme est revenu à son taux normal et que les signes d'hyperthyroïdie présentés par cette malade ont été très notablement améliorés : la complication ostéoporotique s'est avérée radiologiquement irréversible, bien que la gêne fonctionnelle qu'elle occasionnait ait entièrement disparu. L'administration concomitante de thyroxine, faite ici de façon arbitraire, n'a eu pour résultat que de neutraliser l'antithyroïdien, sans donner aucun avantage pratique, provoquant au contraire une récidive dont une posologie suffisante vint vite à bout.

Observation V.

Mme D..., 51 ans.

L'installation de l'hyperthyroïdie remonte, chez cette malade, à 1938, avec amaigrissement rapide de 12 kilos, asthénie, dépression psychique, instabilité, apparition d'une tuméfaction thyroïdienne et d'une exophtalmie.

Un traitement à base d'iode, qu'elle suivit avec persévérance, amena une certaine amélioration, surtout subjective.

En 1947, sous l'influence d'une recrudescence des troubles avec métabolisme de base à + 97 %, elle est amenée à se faire traiter par l'amino-thiazol. Mais cette thérapeutique doit être interrompue rapidement en raison d'une réaction fébrile, avec intolérance digestive.

Rentrée chez elle, la malade se remet à l'iode. Elle se trouve très fatiguée : elle se plaint d'accès de palpitations nocturnes, de secousses oculaires nystagmiformes.

A l'examen, on est en présence d'une femme très amaigrie, anxieuse. Il existe une exophtalmie très nette, un tremblement léger des doigts, un petit goitre élastique. Le pouls a une fréquence de 100 : les bruits du cœur sont rapides et éclatants; l'aorte abdominale bat violemment.

22 décembre 1947 : Le M. B. est à + 91 %.

La tétra-méthyl-thio-urée est administrée à la dose de 0 g. 20 par jour.

29 décembre : M. B. à + 82 %.

5 janvier 1948 : M. B. à + 70 %.

On porte la dose quotidienne à 0 g. 25.

12 janvier : M. B. à + 48 %.

La malde a engraisé de 1 kilo. Son pouls est à 96. Elle se sent beaucoup mieux; ses nuits sont calmes; ses palpitations ont disparu. Le tremblement digital n'est pas perceptible. L'exophtalmie persiste identique; mesuré par la suite tous les huit jours, le M. B. tombe successivement à : + 36 %, + 26 %, + 17 %, + 8 %.

A partir de ce stade, la dose quotidienne de tétra-méthyl-thio-urée est ramenée à 0 g. 10.

Un mois plus tard, le M. B. est à + 5 %, et l'amélioration clinique s'est entièrement maintenue.

Cette observation est intéressante en raison de la régularité avec laquelle la chute métabolique s'est effectuée. Elle fut de 1 % par jour les deux premières semaines : cette résistance relative au traitement s'explique, semble-t-il, par la saturation iodée à laquelle l'organisme de cette femme a été maintenu depuis des années. La dose d'antithyroïdien ayant été augmentée de 50 milligrammes, la baisse du métabolisme de base s'accélère et passe à 2 %, puis, l'amélioration se poursuivant, se fixe chaque semaine à 1,5 %, puis 1,3 % par jour. En tout, le métabolisme basal est revenu de + 91 % à la normale en cinquante jours. L'amélioration clinique, surtout subjective, s'est montrée parallèle à la réduction métabolique : l'exophtalmie et le goitre restèrent inchangés, ce

qui n'est pas pour étonner, vu l'ancienneté du syndrome basedowien et les rapports éloignés de ces signes avec le syndrome d'hyperthyroïdie.

Chez cette malade, nous avons pu instaurer un traitement d'entretien à l'aide d'une prise quotidienne de 0 g. 10 de tétra-méthyl-thio-urée : au bout d'un mois, cette dose avait suffi pour maintenir la guérison, et même permis d'obtenir une réduction plus accentuée du métabolisme basal.

Observation VI.

Mme H..., 64 ans.

Porteuse d'un petit goitre depuis plus de vingt ans, cette malade a toujours été nerveuse, se plaignant de palpitations, de céphalées et d'insomnie. En 1946, se surajoute à ce tableau une poussée d'hypertension (23 de Mx), avec une urée sanguine à 70 cg. et des traces d'albumine dans les urines.

A l'examen, le syndrome basedowien apparaît évident : état de maigreur important, goitre nodulaire, exophtalmie légère, avec yeux brillants et conjonctives injectées; les régions découvertes sont très érythrosiques. La tachycardie est à 104 pulsations à la minute. A noter, enfin, l'existence d'une splénomégalie palpable.

Au point de vue recherches de laboratoire, l'urée sanguine est à 0 g. 35. La formule hématologique donne une hyperglobulie à 7.200.000, avec leucocytose à 15.800 et polynucléose à 92 %. La radiographie du crâne révèle un élargissement important de la selle turcique. Le fond d'œil est normal.

12 janvier 1948 : Le M. B. est à + 47 %.

Le traitement par la tétra-méthyl-thio-urée est commencé à cette date, à la dose de 0 g. 20 par jour.

19 janvier : M. B., + 30 %.

26 janvier : M. B., + 22 %.

Le 29 janvier, apparition de signes d'intolérance : fièvre à 38°5, urticaire et conjonctivite. La suppression du traitement fait disparaître ces troubles. Il est repris six jours plus tard, mais doit être

définitivement arrêté en raison de la réapparition des mêmes phénomènes d'intolérance, auxquels s'ajoutent des douleurs rhumatoïdes.

Chez cette malade, la médication antithyroïdienne a fait baisser le métabolisme basal de + 47 % à + 22 % en quinze jours, en même temps que les phénomènes subjectifs et l'éréthisme vasculaire s'amélioraient très sensiblement. L'apparition d'une intolérance médicamenteuse n'a pas permis de prolonger le traitement. On peut penser qu'un état de fragilité rénale consécutif à la récente atteinte néphrétique n'a pas été étranger à la production de cette intolérance. D'autre part, un autre facteur favorisant est peut-être constitué par l'instabilité humorale qu'entraîne l'existence d'un syndrome polyglobulique présenté par la malade.

Observation VII.

G... (Simon), 32 ans.

Il s'agit d'un malade hospitalisé dans le service du Professeur Charrier pour séquelles d'une fracture de l'humérus gauche. Présentant, en outre, un grave syndrome d'hyperthyroïdie, il nous est confié en vue de le préparer à l'intervention chirurgicale.

L'hyperthyroïdie débuta, il y a quatre ans, par l'apparition d'un goitre qui grossit progressivement. En 1947 s'installèrent un amaigrissement important (14 kilos en un an), une diarrhée persistante, un tremblement continuel des extrémités, de la dyspnée d'effort, de la soif, de la thermophobie et de l'insomnie.

On est en présence d'un homme jeune, amaigri, au visage émacié, à l'expression anxieuse et inquiète. Le regard est fixe : les yeux sont légèrement protrusés en avant. Le corps thyroïde forme une tuméfaction en fer à cheval comblant le creux sus-sternal et pouvant être évaluée à trois fois la grosseur normale de la glande. Celle-ci est très vascularisée, mais non chantante. L'appareil cardio-vasculaire possède un éréthisme élevé. La fréquence du

pouls au repos est de 90 pulsations par minute. Les extrémités, et tout le corps à un moindre degré, sont animés d'un tremblement rapide. Les fonctions digestives sont normales, sauf les selles, qui sont liquides et au nombre de quatre à six par jour. Il existe, en outre, une amyotrophie marquée des muscles des bras, de la ceinture scapulaire et de la nuque, avec diminution de leur valeur fonctionnelle. Aux membres inférieurs, on ne note aucun signe d'atteinte musculaire.

Les épreuves de laboratoire donnent des résultats intéressants : la glycémie est à 1 g. 55 et la cholestérolémie à 0 g. 95. La leucocytose est de 7.000, avec une lymphocytose à 40 % et polynucléose à 55 %.

Enfin, l'élévation du métabolisme de base atteint + 60 %.

Le traitement par la tétra-méthyl-thio-urée a été institué à partir du 14 janvier 1948, à raison de 0 g. 20 par jour.

21 janvier : Le M. B. est à + 44 %; la cholestérolémie, à 1 g. 30

4 février : Le M. B. est tombé à + 10 %; le taux de cholestérol est de 1 g. 40.

11 février : M. B., + 5 %; cholestérol, 1 g. 35; glycémie, 1 g. 19.

Le traitement est alors interrompu, puis repris le 23 février.

26 février : M. B., + 20 %.

10 mars : M. B., + 10 %.

17 mars : M. B. à + 10 %.

Par la suite, l'indocilité du patient entraîne une certaine irrégularité dans la conduite du traitement. Le malade se sent nettement amélioré : son sommeil est un peu plus calme; il a engraissé de 2 kilos. Les circonférences brachiales ont augmenté de 2 centimètres. La thyroïdectomie ne fut pratiquée que le 29 avril, après que, dans un premier temps, on eut réalisé la ligature de trois pédicules vasculaires. Au cours de l'intervention (Prof. Charrier), on n'a pas remarqué de congestion ni de friabilité glandulaires particulièrement développées.

L'examen histologique de la pièce opératoire (Dr Léger) a montré au niveau du lobe droit, non ligaturé, que « l'aspect général est encore bien celui d'une maladie de Basedow. En effet, presque tous

les revêtements épithéliaux des vésicules sont cylindriques, assez hauts. On ne voit pas d'îlots de cellules éosinophiles.

» Les plages cellulaires pleines intervésiculaires sont peut-être moins importantes que dans un basedow non traité. Les vésicules sont de tailles inégales; certaines sont assez volumineuses, pleines de colloïde, indiquant peut-être une tendance évolutive vers la forme goitre colloïde simple; l'épithélium apparaît alors cubique, plus bas que celui des autres vésicules. Il n'y a pas d'image montrant l'évolution signalée, après traitement par les antithyroïdiens (aspect rappelant les glandes salivaires). »

Ainsi, chez cet homme, atteint d'un basedow sévère, l'emploi de la tétra-méthyl-thio-urée a déterminé une rémission accentuée et rapide, aussi bien du point de vue métabolique que humoral et clinique. Seules la tachycardie et l'insomnie n'avaient pas encore répondu entièrement au traitement médical à la sixième semaine.

CHAPITRE III

DIRECTIVES THERAPEUTIQUES ET RESULTATS CLINIQUES

La conduite du traitement de la maladie de Basedow par les antithyroïdiens de synthèse est actuellement bien réglée. Dans un premier temps, un traitement d'attaque doit être poursuivi jusqu'à disparition complète des signes cliniques de l'hyperthyroïdie et retour du taux de métabolisme basal à une valeur normale; sa durée est variable avec le degré de gravité de l'affection et avec la dose et la nature du produit employé : elle atteint en moyenne quatre à six semaines. On doit ensuite entreprendre, suivant des modalités différentes avec chaque cas, un traitement d'entretien qui, à l'aide de doses plus faibles, vise à maintenir l'équilibre hormonal de la sécrétion thyroïdienne, prolongeant ainsi de façon durable l'amélioration ressentie par les malades et constatée à la fois cliniquement et biologiquement par le thérapeute.

En pratique, bien que des rémissions prolongées aient été constatées, il semble bien qu'il y a intérêt à réaliser assez rapidement ce passage de l'une à l'autre posologie. L'interruption de la médication entraîne généralement une récidive plus ou moins rapide, que la reprise du traitement permet de juguler. Il faut que les malades aient été maintenus à la normale pendant quelques mois pour que le blocage thyroïdien puisse être levé sans crainte de rechute. La chronicité des hyperthyroïdies résulte en effet d'un dérèglement de la stimulation antéhypophysaire. Il est nécessaire de maintenir de façon prolongée l'imprégnation thyroïdienne à son niveau habituel pour entraîner une guérison durable par réadaptation de l'hypophyse aux conditions nouvelles.

Si des règles fixes et schématiques peuvent être énoncées pour réduire complètement l'hyperthyroïdie, la variété des cas cliniques et le devenir difficilement prévisible des troubles endocriniens imposent au traitement de fond un rythme et des doses qui ne se laissent pas enfermer dans des formules établies à l'avance. Cependant, on peut dire qu'en employant des doses réduites de moitié par rapport à celles utilisées pendant la première période et en les administrant vingt jours par mois, on se place dans les meilleures conditions pour s'assurer toutes les chances de succès.

Les résultats que nous apportons de l'utilisation de la tétraméthyl-thio-urée dans l'hyperthyroïdie ne concernent que le traitement d'attaque. Cette phase de la médication paraît d'ailleurs être la plus intéressante à considérer pour se faire une idée de son efficacité.

La tétra-méthyl-thio-urée s'utilise par voie buccale, sous forme de comprimés dragéifiés contenant 50 milligrammes de produit. Se détruisant assez rapidement, il y a intérêt à en répartir les doses en plusieurs prises quotidiennes pour réaliser une imprégnation de l'organisme plus étalée. On peut atteindre dès le premier jour du traitement la dose maxima que l'on veut donner : celle-ci semble être suffisante quand elle se fixe autour de 25 centigrammes. De tous les dérivés inhibiteurs de la synthèse thyroxinienne actuellement employés, c'est la tétra-méthyl-thio-urée qui possède les doses actives les plus faibles.

L'activité thérapeutique de ce corps ressort très nettement des opinions émises par les auteurs étrangers et des observations que nous publions. Afin de pouvoir porter des conclusions nettes, nous allons successivement passer en revue ses modalités d'action sur les différents symptômes de la série basedowienne, puis envisager les associations médicamenteuses qu'on peut lui adjoindre, et, enfin, examiner la question de sa tolérance et de sa toxicité.

Tous les signes de la maladie de Basedow ne sont pas

influencés de façon identique par les antithyroïdiens de synthèse; la tétra-méthyl-thio-urée n'échappe pas à cette règle. Son pouvoir thyréo-inhibiteur lui donne la possibilité de neutraliser rapidement les effets de l'hyperthyroxinémie, c'est-à-dire surtout l'exagération des combustions organiques, caractérisée par l'élévation du métabolisme basal, l'amaigrissement et l'excitation psycho-motrice. Quant aux dérèglements endocriniens plus complexes qui traduisent des modifications moins réversibles, d'origine infundibulo-pituitaire et neuro-végétative, tels que le goitre, l'exophtalmie, la tachycardie, le tremblement, leur correction, sans être négligeable, demande plus de patience et d'application.

D'une manière générale, l'effet thérapeutique de la tétraméthyl-thio-urée est pour ainsi dire immédiat. On ne constate pas l'existence d'une période de latence, même en cas de traitement iodé antérieur. C'est dans les premiers huit jours du traitement que les malades commencent à ressentir une indéfinissable sensation de bien-être, qui contraste avec leur inquiétude et leur anxiété préalables. Leur fatigue, leur agitation, leur vivacité, s'atténuent très rapidement et ont le plus souvent disparu au bout de la deuxième ou de la troisième semaine.

Cette amélioration serait difficilement évaluable et comparable si nous n'avions dans la mesure du métabolisme de base le reflet même du trouble endocrinien, ainsi que le meilleur test biologique de l'hyperthyroïdie et de son évolution. La valeur de l'abaissement du métabolisme basal permet de juger l'efficacité de la thérapeutique.

L'étude des courbes de variation du taux de métabolisme basal, aussi bien celles établies par Williams que celles qui objectivent nos propres constatations, montre les principales caractéristiques de l'activité de la tétra-méthyl-thio-urée. Cette action est précoce, intense, régulière et constante.

Tout d'abord, il faut préciser que la chute du métabolisme basal dépend de la quantité de produit administré :

il y a un seuil d'action, une dose minima au-dessous de laquelle on n'enregistre pas d'amélioration notable : cette dose se situe à 0 g. 10 ou 0 g. 15. D'autre part, nous ne voyons pas d'intérêt à atteindre les fortes doses de 0 g. 60 et 0 g. 80 préconisées par les Américains. C'est avec quatre ou cinq dragées de 0 g. 05 par jour que nous obtenons les résultats les plus satisfaisants.

Nous l'avons déjà vu, la baisse du métabolisme basal est rapide, et cela d'autant plus que l'hyperthyroïdie est plus accusée. On la constate à la fin de la première semaine de traitement, où elle atteint fréquemment 20 %, puis à la deuxième, où elle chiffre 35 à 40 %. La chute en ligne droite se poursuit jusqu'à une valeur de + 10 % environ. La diminution quotidienne du taux de métabolisme basal oscille donc autour de 2 % pendant la durée du traitement d'attaque. Cette valeur est nettement supérieure à celle qui mesure de la même façon le degré d'activité d'autres antithyroïdiens de synthèse, puisque, selon Bartels, avec le thio-uracile, il faut en moyenne un jour de traitement pour 1 % d'élévation du métabolisme.

La régularité dans la baisse du métabolisme basal possède une certaine importance, puisque, connaissant sa valeur initiale, on peut en déduire la durée du traitement nécessaire pour réduire suffisamment l'hyperthyroïdie, sans avoir à pratiquer de trop fréquentes mesures.

Lorsque le métabolisme basal est parvenu à une valeur qui peut être considérée comme normale, on éprouve une grande résistance à le négativer, malgré l'emploi de doses plus fortes. On n'arrive plus à le faire tomber aussi vite que lorsqu'il était fortement élevé, et, dans la pratique, l'obtention d'un état d'hypothyroïdie, tant du point de vue métabolique que clinique, s'avère exceptionnelle. De toute façon, même dans ce cas, l'arrêt du traitement entraînerait rapidement la régression des signes de myxœdème.

La mesure de l'iodémie serait une épreuve plus sensible de l'activité thyroïdienne; dans les cas où elle a été effectuée

en cours de traitement, la quantité d'iode sérique était redevenue normale avant la disparition complète des signes cliniques. De même, l'hypocholestérolémie, qui accompagne souvent, mais non de façon constante, le goitre exophtalmique, est rapidement corrigée par la médication antithyroïdienne. Si la cholestérolémie se montre normale ou exagérée, elle se trouve toujours encore augmentée en fin de traitement.

De tous les autres signes de l'hyperthyroïdie, c'est l'amaigrissement qui est le plus heureusement influencé : le gain de poids se produit d'autant plus facilement que le malade est plus jeune; on commence à le constater dès le quinzième jour; il atteint souvent 2 à 3 kilos en un mois. Il faut l'attribuer non seulement au repos, mais aussi à la reprise de l'appétit et à l'accalmie motrice.

Le tremblement vibratoire continuel qui agite les extrémités demande plus longtemps pour s'atténuer tout à fait, mais dans la majorité des cas il arrive à disparaître complètement un peu avant la fin du traitement d'attaque.

Si l'on enregistre tous les matins la fréquence du pouls, on voit qu'elle tend progressivement à baisser, bien qu'elle puisse encore marquer des oscillations assez importantes. Ainsi, de 120 avant tout traitement, elle se fixe à 80-90 après un mois. Nous ne l'avons jamais vu retrouver une fréquence inférieure à 70 pulsations à la minute.

L'intumescence thyroïdienne régresse très rarement : du moins, n'avons-nous jamais constaté son augmentation de volume ni l'apparition de souffles vasculaires.

Quant à l'exophtalmie, elle subit sans conteste l'influence du traitement, mais toujours tardivement : l'éclat et la vivacité du regard diminuent sensiblement et le facies perd son aspect tragique. La protrusion oculaire, quoique atténuée, persiste longtemps à l'état de phénomène résiduel.

La question se pose maintenant de savoir s'il y a lieu d'associer d'autres médicaments à la tétra-méthyl-thio-urée. Il s'agit surtout de l'iode et de la thyroxine.

On a déjà remarqué que chez les basedowiens traités préalablement par l'iode la réponse à l'action de l'antithyroïdien se trouvait affaiblie. L'involution colloïde constitue, en effet, une réserve d'hormones qui doit être évacuée avant que le traitement puisse agir pleinement. Si de l'iode est donné en même temps que l'antithyroïdien, on peut assister, après cessation de la médication, à de brusques réveils de l'hyperthyroïdie. Les raisons de cette incompatibilité ressortent clairement des notions pathogéniques que nous avons exposées plus haut.

La baisse rapide du métabolisme de base a fait craindre à certains auteurs l'apparition de crises hypothyroxinémiques; la libération massive de thyréo-stimuline hypophysaire est déclenchée par la chute brusque et profonde de l'apport thyroïdien. Pour remédier à l'éventualité de telles crises, on a proposé la prise quotidienne de un quart à un milligramme de thyroxine, en même temps que l'antithyroïdien. En réalité, il ne faut pas exagérer la fréquence de telles crises, qui sont extrêmement rares, en dehors naturellement des interventions chirurgicales. Nous n'avons jamais observé d'exagération brusque de l'exophtalmie et du goitre, ni l'apparition d'accidents nerveux. L'administration concomitante de thyroxine n'a pour résultat que de freiner fâcheusement la diminution du métabolisme basal. Pour obtenir le même effet, il suffirait de donner des doses moindres d'antithyroïdien. En fait, la posologie que nous avons préconisée est assez prudente pour parer à la production de crise aiguë, et l'emploi systématique de thyroxine ne se justifie nullement.

La tolérance de l'organisme vis-à-vis de la tétra-méthylthio-urée est une des qualités de ce corps sur laquelle de Gennes a particulièrement insisté. Elle ne provoque aucun trouble digestif, et son absorption est parfaitement supportée. Les examens hématologiques pratiqués pendant la durée du traitement ne décèlent aucune atteinte leucocytaire ni aucune tendance à la granulopénie. Il est excessivement rare de voir survenir des phénomènes tels que fièvre, céphalée

prurit, exanthème, arthralgies, qu'on puisse attribuer à l'action directe du produit.

Ces deux qualités maîtresses, efficacité et innocuité, permettent d'attribuer à la tétra-méthyl-thio-urée une place de choix dans l'arsenal thérapeutique antithyroïdien.

CONCLUSIONS

I. — La tétra-méthyl-thio-urée est un composé de la série aliphatique dérivé de la thio-urée.

II. — C'est une substance anti-thyroïdienne : elle possède la propriété d'empêcher la formation de la thyroxine au sein de la glande thyroïde, aboutissant ainsi à une chute importante du taux de l'hormone thyroïdienne dans l'organisme.

III. — Expérimentalement, elle réalise chez l'animal l'apparition d'un goitre par hyperplasie hypofonctionnelle. Cette hyperplasie est due à l'action des thyréo-stimulines hypophysaires élaborées en réponse à l'hypothyroxinémie primitive.

IV. — Elle agit en intervenant dans le cycle du métabolisme iodé et en interrompant la chaîne des réactions qui conduisent à la synthèse de la thyroxine. Elle capte l'iode normalement destiné à se fixer sur la tyrosine et elle inhibe les diastases qui permettent cette réaction.

V. — Son activité peut être considérée comme spécifique dans l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow. Elle se caractérise par son intensité, sa précocité, sa fixité et sa constance.

VI. — Utilisée à dose quotidienne de 0 g. 20 à 0 g. 25 par prises de 50 mg. (Basthioryl.), elle se montre capable de produire une amélioration considérable et souvent durable des symptômes subjectifs et objectifs ressentis par les sujets atteints de goitre exophtalmique.

VII. — Son action sur les signes de la maladie de Basedow se manifeste par :

a) un abaissement rapide et régulier du métabolisme basal, qui revient en trois à six semaines à sa valeur normale;

b) une disparition complète des témoignages de l'excitation psycho-motrice : agitation, irritabilité, émotivité;

c) une augmentation du poids;

d) une diminution de la tachycardie;

e) une atténuation et parfois une suppression du tremblement;

f) une régression inconstante de l'exophtalmie.

VIII. — Sa tolérance est excellente dans l'ensemble. La thérapeutique hypophyso-frénatrice par la thyroxine ne doit pas lui être associée de façon systématique. L'emploi concomitant de l'iode est à rejeter.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

M. CREYX.

Vu : *Le Doyen*,

R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 10 juin 1948.

Le Recteur de l'Académie,

A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Astwood (E. B.), Bissell (A.) and Hughes (A. M.). — Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroïd gland. *Endocrinology*, vol. 37, 1945, p. 456-481.

Bernhart (G.). — La tétra-méthyl-thio-urée dans l'hyperthyroïdie. *Praxis* (Berne), n° 48, 27 nov. 1947.

Cantarow. — Effects of thio-uracil on tissue-oxydase. *Science*, 102, 28 sept. 1945, p. 333-334.

Creyx (M.), Vincendeau (J.) et Huet (J.). — Sept cas d'hyperthyréose traités par la tétra-méthyl-thio-urée. Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux, 19 mars 1948.

Gennes (L. de), Bricaire (H.) et David (N.-Ch.). — Résultats obtenus dans quatorze cas d'hyperthyréose traités par un nouvel antithyroïdien de synthèse : la tétra-méthyl-thio-urée. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 27 févr. 1948.

Franklin, Chaikoff and Leiner. — *Journal of biol. Chemistry*, 152, 1944, p. 295.

Jensen (K. Ar.) and Jensen (K. Kjerul). — On the relation between goitrogenic effect and chemical constitution. *Acta pharmacol. and toxicol.*, vol. 1, 1945, p. 280-306.

May (E.), Cottet (J.), Netter (A.). — Action de la thio-urée sur huit cas de maladie de Basedow. Soc. d'endocrinologie, 23 nov. 1944.

Miller (W. H.), Roblin (R. O.), Astwood (E. B.). — Studies in Chemotherapy; oxidation of 2-Thiouracil and related compounds with iodine. *Journal of Amer. Chemical Society*, 67, déc. 1945, p. 2201.

WARREN. — Effects of thiouracil on respiration of bone marrow and leucokytes « in vitro ». *Science*, 102, 17 août 1945, p. 174.

WILLIAMS (R. H.). — Antithyroïd drugs : Tetramethylthiourea and Diethylthiourea. *Journal of clinical Endocrinology*, 5, 1945, p. 210-216.

— Antithyroïd drugs : comparison of results of newer forms of treatment of thyreotoxicosis. *Archives of internal medicine* (Chicago), 80, july 1947, p. 11-37.

WILLIAMS (R. H.) and FRAME (E. G.). — Comparison of antithyroïd action of thioureas and allied substances. *Bull. of J. Hopkins Hospital*, vol. 77, 1945, p. 314-328.

Dépôt légal effectué en 1948 (2e trimestre). 31.0192.

21718. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1948.